IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPL	ICATION OF: Jean BER	THIER, et al.	G	AU:
SERIAL NO	:New Application		E	XAMINER:
FILED:	Herewith			
FOR:	DEVICE FOR MIXING	FLUIDS		
		REQUEST FOR PRI	ORITY	
	ONER FOR PATENTS RIA, VIRGINIA 22313			
	efit of the filing date of U.S.ns of 35 U.S.C. §120.	S. Application Serial Number	, filed	, is claimed pursuant to the
☐ Full bene §119(e) :		U.S. Provisional Application(s <u>Application No.</u>	s) is claimed p <u>Date F</u>	ursuant to the provisions of 35 U.S.C. iled
	nts claim any right to priori isions of 35 U.S.C. §119, a		cations to which	ch they may be entitled pursuant to
In the matter	of the above-identified app	plication for patent, notice is h	nereby given th	nat the applicants claim as priority:
COUNTRY France		APPLICATION NUMBER 02 12468		CONTH/DAY/YEAR ctober 8, 2002
•	oies of the corresponding Cubmitted herewith	onvention Application(s)		
	be submitted prior to payme			
	filed in prior application S			
Rece				er under PCT Rule 17.1(a) has been
□ (A) A	Application Serial No.(s) w	ere filed in prior application S	Serial No.	filed ; and
□ (B) A	Application Serial No.(s)			
	are submitted herewith			
	will be submitted prior to	payment of the Final Fee		
			Respectfully	Submitted,
				PIVAK, McCLELLAND, NEUSTADT, P.C.
			Marvin J. Sı	JmM Crllun
Customer	Number		_	No. 24,913
2285	50		(. Irvin McClelland
Tel. (703) 413-3 Fax. (703) 413-	3000		Regis	tration Number 21,124

Tel. (703) 413-3000 Fax. (703) 413-2220 (OSMMN 05/03)

	, **		
			·

REPUBLIQUE FRANÇAISE



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 2 7 AOUT 2003

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT National de La propriete Industrielle SIEGE 26 bis, rue de Saint Petersbourg 75800 PARIS cedex 08 Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04 Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23 www.inpi.fr

e	4
÷	



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ



Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

NATIONAL DE LA PROPRIETS INDUSTRIELLE 26 bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08 Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

			Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire	540 W /260899	
REMISE DES PIÈCES	Réservé à l'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATA		
DATE 8 OCT 2002			À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE		
15 INPI PARIS			BREVATOME	-	
Nº D'ENREGISTREMENT	0212468		3 rue du Docteur Lancereaux 75008 PARIS		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR	770 0 0	2002	75000 FARIS		
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉ PAR L'INPI	E 0 0 001.	roor			
Vos références p				•	
····	n dépôt par télécopie [N° attribué par l'I	INPI à la télécopie		
2 NATURE DE I			4 cases suivantes	-	
Demande de l	prevet	×			
Demande de c	ertificat d'utilité				
Demande divis	sionnaire				
	Demande de brevet initiale	N°	Date / / I		
		N°			
	nde de certificat d'utilité initiale		Date		
	d'une demande de n Demande de brevet initiale		Date /		
<u> </u>	NVENTION (200 caractères ou	espaces maximum)			
	POUR LE MELANGE DE I				
0.01.001111	TOOK DE MIDEMMOD DE I	DOIDES			
		,			
4 DÉCLARATIO	N DE PRIORITÉ	Pays ou organisation	on	-	
	DU BÉNÉFICE DE	Date	N°		
_	DÉPÔT D'UNE	Pays ou organisation			
		Date	N°		
DEMANDE AI	NTÉRIEURE FRANÇAISE	Pays ou organisation Date / /	no 'l N°		
				iton	
5 DEMANDEUR		S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			
		S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			
Nom ou dénomination sociale		COMMISSARIAT	TA L'ENERGIE ATOMIQUE		
Prénoms					
Forme juridique		Etablissement public de caractère Scientifique, Technique et Industriel			
N° SIREN					
Code APE-NAF					
Adresse	Rue	31-33 rue de la Féd	dération		
Code postal et ville		75752 PARIS 15ème			
Pays		FRANCE			
Nationalité		FRANCAISE	**************************************		
N° de téléphor				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
N° de télécopie (facultatif)					
Adresse électronique (facultatif)					



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

DEMICE DES DIÉSES	Réservé à l'INPI		}	
REMISE DES PIÈCES DATE	T 2002			
LIEU 75 INPI				
N° D'ENREGISTREMENT				
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR I	0212468		1	DB 540 W /260899
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		B14109.3/PR DD2344		
6 MANDATAIRE				
Nom		RICHARD		
Prénom		Patrick		
Cabinet ou So	ciété	BREVATOME 422.5/S002		
N °de pouvoir de lien contra	permanent et/ou ctuel	7068 du 12.06.98		
Adresse	Rue	3 rue du Docteur Lancereaux		
	Code postal et ville	75008 PAF	US	
N° de télépho	ne (facultatif)	01.53.83.94.00		
N° de télécopi	e (facultatif)	01.45.63.83.33		
Adresse électr	onique (facultatif)	brevets.patents@brevalex.com		
INVENTEUR	(S)			•
Les inventeurs	s sont les demandeurs	Oui Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE	RECHERCHE	Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
	Établissement immédiat ou établissement différé	X .		
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques Oui Non		
9 RÉDUCTION	DU TAUX	Uniquement pour les personnes physiques		
DES REDEVA	INCES	Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)		
		Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes				
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR				VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		•	Λ	OU DE L'INPI
i (Nom et dua	nte du signataire)	nich	ong	
P. RICHARD		. Rich		L. SUIGHET
422-5 S/00	2			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DISPOSITIF POUR LE MELANGE DE FLUIDES

Domaine technique et art antérieur

10

15

20

25

5 L'invention concerne un dispositif pour le mélange de fluides.

L'invention trouve une application particulièrement avantageuse pour la réalisation de micro-dispositifs pour le mélange de fluides et de colloïdes dans le domaine de la biologie ou de la chimie.

Dans la plupart des micro-systèmes de mélange de fluides existant, l'écoulement des fluides est lent et très laminaire. Des filets de fluides se côtoient sur une longue distance sans se mélanger. Il n'y a que très peu de mélanges par diffusion (cf. « Optical measurement of transverse molecular diffusion in a microchannel », A.Evan-Kamholz, E.A. Shilling, P.Yager; Biophysical-Journal, vol.80, n°4, Avril 2001, p.1967-72).

Dans le domaine de la chimie, le faible taux de mélange conduit à des réactions incomplètes et peu rapides. Dans le domaine de la biochimie, la faible efficacité de la diffusion empêche souvent un constituant biologique de migrer au sein d'un fluide porteur.

L'invention ne présente pas ces inconvénients.

Exposé de l'invention

En effet, l'invention concerne un dispositif pour le mélange de fluides comprenant une chambre dans laquelle sont présents les fluides à mélanger. Le

10

15

20

25

30

dispositif comprend des moyens pour déplacer autour d'un point central, sous l'action d'une force, des particules présentes dans la chambre, la trajectoire des particules présentant des fluctuations radiales par rapport au point central.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, les particules sont des billes paramagnétiques les moyens pour déplacer et particules comprennent des moyens pour établir un champ magnétique tournant autour du point central.

Selon une première variante du premier mode de réalisation de l'invention, les moyens pour établir un champ magnétique tournant autour du point central comprennent des aimants permanents tournant autour du point central et un noyau ferromagnétique placé au niveau du point central.

Selon une deuxième variante du premier mode de réalisation de l'invention, les moyens pour établir un champ magnétique tournant autour du point central comprennent des électro-aimants et un noyau ferromagnétique placé au niveau du point central.

Selon un deuxième mode de réalisation de l'invention, les particules sont des molécules d'au moins un des fluides à mélanger et les moyens pour déplacer les particules comprennent des moyens pour établir un champ diélectrophorétique tournant autour du point central.

Selon une caractéristique supplémentaire du deuxième mode de réalisation de l'invention, les moyens pour établir un champ diélectrophorétique tournant autour du point central comprennent un noyau diélectrique placé au niveau du point central, la

10

15

20

25

30

constante diélectrique du noyau diélectrique ayant une valeur supérieure à la constante diélectrique des fluides à mélanger, et des couples d'électrodes placés en périphérie de la cavité, deux électrodes d'un couple étant situées à l'opposé l'une de l'autre, de part et d'autre de la cavité, les couples d'électrodes étant alimentés tour à tour, en tournant autour du noyau diélectrique, par un courant alternatif.

Un avantage de l'invention est la possibilité de réaliser un micro-système de mélange très compact. Du fait de la rotation autour d'un noyau central, on peut faire décrire aux billes/molécules des trajets relativement longs dans un espace réduit. Une solution linéaire serait beaucoup moins efficace.

l'invention Un autre avantage de est l'efficacité du mélange obtenu. En effet, les excursions radiales des particules autour du noyau central provoquent une diffusion très efficace. Il est alors avantageux de dimensionner l'espace dans lequel s'effectue le mélange et de choisir la fréquence des champs tournants de façon à maximiser ces excursions. Le mouvement radial des particules conduit à augmenter fortement le coefficient de diffusion d'une espèce dans une autre.

Un troisième avantage est qu'il n'est pas nécessaire que les espèces aient des caractéristiques diélectriques différentes. Du moment que ces espèces sont brassées par des billes en mouvement autour du noyau central (1^{er} mode de réalisation) ou mises elles-mêmes en mouvement autour du noyau central (2^{ème} mode de réalisation), elles se mélangent.

Un quatrième avantage est que l'on peut

mélanger plus de deux espèces. Cet avantage est particulièrement important dans le domaine de la chimie où il arrive souvent que les réactions nécessitent plusieurs constituants.

5

10

Brève description des figures

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lumière de modes de réalisation préférentiels fait en référence aux figures jointes, parmi lesquelles :

- la figure 1 représente un schéma de principe de dispositif de mélange selon un premier mode de réalisation de l'invention;
- la figure 2 représente un exemple de dispositif de 15 mélange selon le premier mode de réalisation de l'invention;
 - la figure 3 représente un schéma de principe de dispositif de mélange selon un deuxième mode de réalisation de l'invention;
- 20 les figures 4A et 4B représentent une vue de dessus et une vue de côté d'un exemple de dispositif de mélange selon le deuxième mode de réalisation de l'invention.

Description détaillée de modes de mises en œuvre de l'invention

La figure 1 représente un schéma de principe de dispositif de mélange selon un premier mode de réalisation de l'invention.

Le dispositif comprend une chambre C qui contient les liquides L1, L2 à mélanger, un noyau

ferromagnétique Nm préférentiellement centré dans la chambre C, des moyens magnétiques A1, A2 aptes à créer magnétique tournant autour du champ ferromagnétique et des billes paramagnétiques dispersées dans la chambre C (par exemple des billes de Dynal, Inimunicon ou Miltenyi). magnétiques A1, A2 peuvent être des aimants permanents animés d'un mouvement de rotation ou des aimants alimentés tout à tour.

Sous l'action du champ magnétique tournant, les billes paramagnétiques b se déplacent autour du noyau ferromagnétique selon une trajectoire Ta qui présente des fluctuations radiales par rapport au noyau ferromagnétique. Les mouvements de fluctuation radiale des billes paramagnétiques brassent les particules de liquide et contribuent à augmenter considérablement le coefficient de diffusion d'un liquide dans l'autre.

fluctuations radiales des paramagnétiques varient, entre autres, en fonction de la susceptibilité magnétique des billes b et de la fréquence de rotation du champ magnétique. La susceptibilité magnétique des billes paramagnétiques et de rotation du magnétique ' la fréquence champ constituent alors des paramètres de réglage pour le mélange des liquides.

20

25

La figure 2 représente un exemple de dispositif de mélange selon le premier mode de réalisation de l'invention.

Le dispositif de mélange comprend des électro-30 aimants ai (i=1, 2, ..., 6) régulièrement répartis à la périphérie de la chambre C et un noyau ferromagnétique central Nm. Les liquides L1, L2 destinés à être

15

20

25

mélangés sont introduits dans la chambre C par un canal d'entrée kl. Un canal de sortie k2 permet d'extraire le mélange M de liquides. Les billes paramagnétiques b sont introduites dans la chambre C, par exemple, avec le liquide L2. Dans le cas d'un mélange de fluides avec un liquide porteur (mélange de constituants en biochimie), le liquide porteur peut être préalablement introduit dans la chambre C.

La figure 3 représente un schéma de principe de 10 dispositif de mélange selon un deuxième mode de réalisation de l'invention.

Le deuxième mode de réalisation de l'invention met en œuvre l'utilisation de forces diélectrophorétiques.

La diélectrophorèse est une technique connue pour produire une force électrique sur des particules ou de grosses molécules diélectriques en suspension dans un liquide tampon, sans pour autant qu'il y ait apparition d'un courant électrique. Le champ électrique nécessaire pour induire une force diélectrophorétique produit par des électrodes alimentées courant alternatif de fréquence relativement élevée (10 à 100 KHz). La force appliquée est proportionnelle au gradient du carré du champ électrique efficace. Suivant la fréquence du champ et les caractéristiques physiques des particules, on peut obtenir une force positive (dirigée vers les régions de champ moyen fort) ou négative (dirigée vers les régions de champ moyen faible).

Les principales applications connues sont dans le domaine de la séparation d'espèces ou de constituants, en faisant utilisation de la

20

25

30

diélectrophorèse positive ou négative. Par exemple, on peut séparer des cellules, des bioparticules ou des bactéries ayant des propriétés diélectrophorétiques (cf. l'article « Microfluidic différentes 2-dimensional dielectrophoresis », separation bу Biomedical Microdevices 2:1, рp 41-49, 1999 l'article « Introducing electrophoresis as a new force field for field-flow fractionation », Biophysical Journal, vol.73, pp 1118-1129, 1997).

Le dispositif de mélange selon le deuxième mode 10 de réalisation de l'invention comprend une chambre C qui contient les liquides à mélanger, un diélectrique Nd préférentiellement centré dans la chambre C et des électrodes Ei (i=1,2, alimentées en courant alternatif et régulièrement 15 réparties à la périphérie de la chambre C.

La chambre C peut avantageusement être de très petites dimensions (dimensions typiques de 100um à 2mm). Les électrodes sont associées par couples d'électrodes, les électrodes d'un même couple étant situées à l'opposé l'une de l'autre, de part et d'autre Les couples d'électrodes de la chambre C. alimentés tour à tour, en tournant autour du noyau diélectrique, selon une vitesse d'alimentation, par exemple, de l'ordre de 1rd/s à 100rd/s. La vitesse d'alimentation des couples l'électrodes est choisie en à fonction du type de particules mélanger. permittivité & du noyau diélectrique est plus forte que permittivité des fluides à mélanger. Préférentiellement, les électrodes sont électriquement fluides d'éviter isolées des afin les d'ionisation locale au contact des électrodes.

fréquence $f_{\rm elec}$ du courant alternatif qui alimente les électrodes est choisie en fonction des constituants à mélanger. Elle est généralement comprise entre 1KHz et $100\,\rm KHz$.

5 Les particules p des liquides à mélanger se déplacent autour du noyau diélectrique trajectoire Tb qui présente des fluctuations radiales plus ou moins importantes en fonction de la fréquence f_{rot} de l'alimentation des couples d'électrodes et de la 10 fréquence $f_{\rm elec}$ du courant alternatif qui alimente les électrodes. La fréquence $f_{
m elec}$ du courant électrique qui alimente les électrodes détermine le coefficient positif ou négatif de la force qui s'applique sur une particule. La fréquence f_{rot} de rotation l'alimentation des électrodes détermine la vitesse et 15 l'amplitude du mouvement de rotation et du mouvement radial des particules.

Les figures 4A et 4B représentent une vue de dessus et une vue de côté d'un exemple de dispositif de mélange selon le deuxième mode de réalisation de l'invention.

20

25

30

Le dispositif de mélange comprend électrodes Ei (i=1, 2, ..., 10) régulièrement réparties autour de la chambre C et un noyau diélectrique central Nd. Les liquides L1, L2 destinés à être mélangés sont introduits dans la chambre C par un canal d'entrée k1. Un canal de sortie k2 permet d'extraire le mélange M de Ici aussi, dans le cas d'un mélange liquides. fluides avec liquide porteur un (mélange de constituants en biochimie), le liquide porteur peut être préalablement introduit dans la chambre C.

10

Le principe de l'invention repose sur similitude entre la force diélectrophorétique et la magnétique. le force Dans premier (diélectrophorèse), la force est proportionnelle au gradient du carré du champ électrique moyen (RMS) (magnétisme), second cas la force est proportionnelle au gradient du carré du champ magnétique. Il a été montré par calcul une similitude complète entre la répartition d'un champ magnétique et la répartition d'un champ diélectrophorétique dans une géométrie semblable (champ magnétique extérieur uniforme entre 2 aimants (cas du magnétisme) ou champ diélectrophorétique entre 2 électrodes (cas de la diélectrophorèse).

15 Différents exemples d'application l'invention peuvent être donnés. En biologie, il est fréquent que l'on veuille accélérer le processus de diffusion pour permettre à des cibles mobiles immobilisées. s'approcher de sondes Il est 20 possible, par exemple, de plaquer la surface de capture sur le noyau central du dispositif selon l'invention, ce qui permet alors d'augmenter la vitesse de capture. En chimie, les réactions exigent souvent l'obtention de mélanges poussés dont les proportions sont 25 définies (proportions stœchiométriques). Le mélangeur selon l'invention répond particulièrement bien à cette exigence.

REVENDICATIONS

- 1. Dispositif pour le mélange de comprenant une chambre (C) dans laquelle sont présents les fluides à mélanger (L1, L2), caractérisé en ce qu'il comprend des moyens (ai, Ei) pour déplacer autour d'un point central, sous l'action d'une force, particules présentes dans la chambre (C) trajectoire des particules présentant des fluctuations radiales par rapport au point central.
- 2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que les particules sont des billes paramagnétiques (b) et en ce que les moyens pour déplacer les particules comprennent des moyens pour établir un champ magnétique tournant autour du point central.
- 3. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que les moyens pour établir un champ magnétique tournant autour du point central comprennent des aimants permanents (A1, A2) tournant autour du point central et un noyau ferromagnétique (Nm) placé au niveau du point central.

25

30

5

10

15

- 4. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que les moyens pour établir un champ magnétique tournant autour du point central comprennent des électro-aimants (ai) et un noyau ferromagnétique (Nm) placé au niveau du point central.
- 5. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que les particules sont des molécules

(p) d'au moins un des fluides à mélanger et en ce que les moyens pour déplacer les particules comprennent des moyens pour établir un champ diélectrophorétique tournant autour du point central.

5

10

15

- revendication 6. Dispositif selon la 5, caractérisé en ce que les moyens pour établir un champ diélectrophorétique tournant autour du point central comprennent un noyau diélectrique (Nd) placé au niveau du point central, la constante diélectrique (ε_c) noyau diélectrique ayant une valeur supérieure à la constante diélectriques des fluides à mélanger, et des couples d'électrodes (Ei) placés en périphérie de la cavité, les deux électrodes d'un couple étant situées à l'opposé l'une de l'autre, de part et d'autre de la cavité (C), les couples d'électrodes étant alimentés tour à tour, en tournant autour du noyau diélectrique, par un courant alternatif.
- la revendication 6, 7. Dispositif selon 20 les électrodes sont que caractérisé en ce isolées des fluides à mélanger afin électriquement d'éviter une ionisation locale des fluides.
- 8. Dispositif selon la revendication 6 ou 7, 25 la fréquence du courant caractérisé en се que alimente les électrodes (Ei) qui alternatif comprise entre 1kHz et 100kHz.

1/3

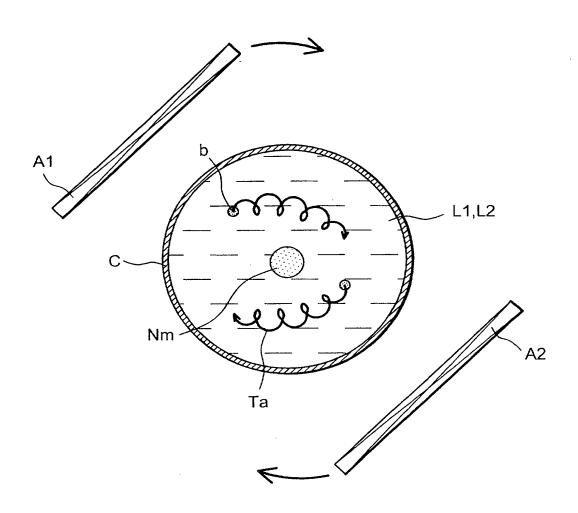


FIG. 1

2/3

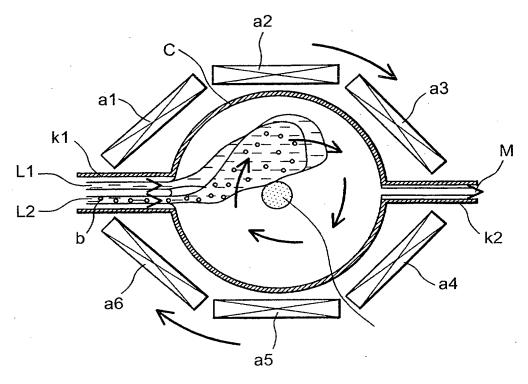


FIG. 2

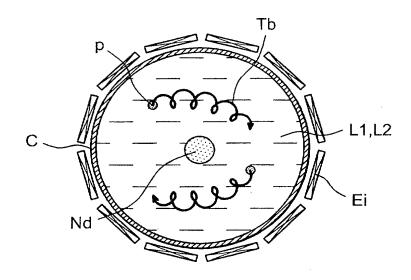


FIG. 3

3/3

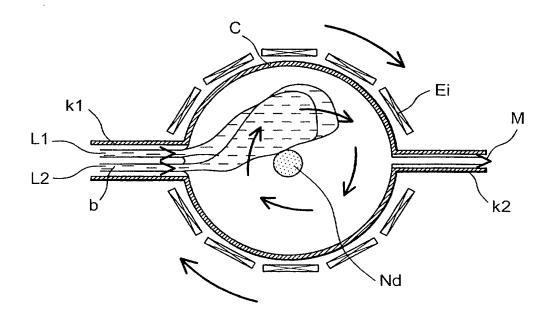


FIG. 4A

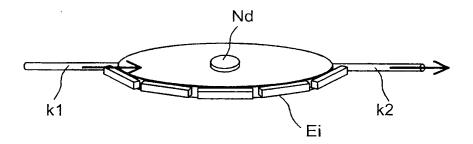


FIG. 4B

reçue le 08/01/03



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ



Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saínt Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08

Téléphone: 01 53 04 53 04 Télécopie: 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1../1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

<u> </u>		Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 113 W /2508			
Vos références (facultatif)	pour ce dossier	B14109.3/PR DD2344			
N° D'ENREGIST	REMENT NATIONAL	D21246X			
TITRE DE L'INV	ENTION (200 caractères ou es	paces maximum)			
DISPOSITIF	POUR LE MELANGE	DE FLUIDES			
LE(S) DEMAND					
	RIAT A L'ENERGIE A	ATOMIQUE			
75752 PARI	la Fédération				
737321744					
	الله . الله .				
		S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° $1/1$ » S'il y a plus de trois inventeurs, otez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BERTHIER			
Prénoms		Jean			
Adresse		8, Allée des Florentines			
		38240 MEYLAN			
Société d'appart	enance (facultatif)	·			
Nom		MASSE			
Prénoms	T	Dominique			
Adresse	Rue	204, chemin de la Grande Sure			
0:4: 1)	Code postal et ville	38500 COUBLEVIE			
	enance (facultatif)				
Nom Prénoms					
Adresse	Rue				
11010350	Code postal et ville				
Société d'apparte	enance (facultatif)				
DATE ET SIGNA DU (DES) DEMA OU DU MANDA	TURE(S) Andeur(S) Faire				
(Nom et qualité du signataire) PARIS LE 8 OCTOBRE 2002					
P. RICHARD 422-5/002	P. Richard				

CUSTOMER NUMBER 22850

703-413-3000 DOCKET NO.: 242821 USZ INVENTOR: JEAN BERTHLER, et al.